6. めまいの薬物療法の根拠, 特に内耳血液循環と内耳液代謝について

もり
森みつ
満たもつ
保

緒 言

めまい, 難聴, 耳鳴の治療は今日もっとも立ち遅れた分野といえる. その治療学の進歩を阻んでいた最大の原因は, 対象である内耳が外からうかがい知ることが極めて困難な解剖学的悪条件下にあるために, 内耳疾患の本態そのものがほとんど不明であることと, 内耳での薬理学が全く手つかずの状態にあったことのためである. 従ってその治療は, 内耳疾患の患者にある一つの病態を仮定した上で内耳自体に対する薬理作用が不明の薬物を全身的作用に同じものと仮定し, 試行錯誤的に行なわれて来た. このように仮定の上に仮定をつみ重ねたデーターからはほとんど信頼するに足る成績, 従って次のステップへの手掛りが得られるような成績が期待されないであろうことはいうまでもない.

シンポジウム“めまいの薬物療法の根拠”に参加するに当って, 我々九大耳鼻科教室において行なわれて来た種々の実験結果にもとづいて, この方面のデーターを紹介し, シンポジストとしての責任を果たしたい.

I. 内耳血流の薬理学

内耳血流が椎骨動脈を母循環とする脳循環の一環であり, 前下小脳動脈より多くの場合分枝する終末動脈であることは周知の通りである. 従ってこれが頭蓋外血流と性格的に非常に異なったものであり, 外頸動脈領域や四肢での血流に対する薬理をそのまま適応出来ないということも又周知のことである.

従来, 脳循環は *passive* な動きを示すものとして理解されて来たが, 最近の研究では脳循環でも *active* な動き, 即ち脳血管の収縮, 拡張が活発に行なわれていることが明らかとなった¹⁾. 従ってその一部を占める内耳血流も又種々の薬物投与や, 生理学的環境の変化に対し

vivid に反応していることが知られて来つつある.

内耳血流の観察は現在人ではなお不可能であるが, 動物実験的には種々の方法が試みられている. 我々は1960年来 *impedance plethysmography*²⁾ を内耳に応用してその動的観察を行なって来た. 本法は組織と血液の電氣的抵抗の差(血液が低い)から, ある特定の部分の電氣的抵抗の上昇は血流の減少を, その低下は血流の増加を示すという原理に基づく方法で, 蝸牛を略生理的状态に保って, 血流動態を測定することが可能である.

表1は1960年に報告した実験成績である. 血

Effects of Cathecolamines on Cochlear Blood Flow and Metabolism of Inner Ear Fluids.

Tamotsu Morimitsu

宮崎医科大学耳鼻咽喉科学教室, 教授

表1: 内耳血流の薬理
—Impedance plethysmography—

強い増加作用	5% CO ₂
	7% NaHCO ₃
	Papaverine
	Amylnitrite
	40% Glucose
	Diamox
弱い増加作用	Imidaline
	Pilocarpine
	Adrenaline, Noradrenaline
不変・不明	Nicotinic acid
	Kallikrein
	A. T. P.
明らかな減少作用	100% O ₂
	Atropine

流増減の判定は, impedance plethysmography の振巾の増減と, 脈搏数の増減を示標として行なった。

すなわち, 血管拡張(振巾増大)が認められても著しい心搏数の減少と血圧低下を伴う場

合, 血流は増加したとはいえないのであって, 振巾増大, 心搏数と血圧上昇がある場合が最も血流量の増大が期待され, 逆に振巾縮小と共に心搏数減少, 圧低下が起れば最も血流は減少しているといえる。

表2, 図1に示す通り, 内耳血流の明らかな増加は CO₂ 吸入, 7% NaHCO₃ (代謝性アルカローシス) パパベリン, アミールニトリット高張糖液, ダイアモックスなどであり, 僅かでも増加を示すものはイミダリン, ピロカルピン アドレナリン, ノルアドレナリンであった。但し, アドレナリンは注射直後は血流減少次いで増加, 減少, 回復といった複雑な様相を呈した。これは脳循環の特徴的な断面を如実に示すものである。実験では薬物は全て頸静脈に深く挿入されたポリエチレン小管より静注されたので, その効果は略心臓内投与に近いものであった。従って注射直後の振巾の縮小は内耳動脈のアドレナリンに対する収縮を示す。全身血圧が上昇するにつれて, 血液はより血管抵抗の弱い

Effect of 7%NaHCO₃ (10ml/kg) intravenously.

Effect of 40% Glucose (3 ml/kg) intravenously.

Effect of Epinephrine (0.01mg/kg) intravenously.

図1: Impedance plethysmography による蝸牛の血流観察。

頭蓋内に圧入されて振巾の増加が起り、次いで血圧の低下と共に逆に血流の減少を経過して control に回復するものと理解出来る。

内耳動脈の副交感神経支配は尚確認されていないが、交感神経支配は良く知られている所である。菅は impedance plethysmography³⁾を用いて更に詳細な自律神経剤の作用を観察して報告しているが、その詳細は発表論文にゆずって、後で述べる内耳液代謝の問題の部で併せて論ずることにしたい。

内耳血流の薬理学は当然の結論ながら、矢張り母循環である脳血流と略その規を一つにするものであった。実験結果から云えば内耳の血流を最も強力に増減せしめるものは、 CO_2 と O_2 の割り合いであり、 NaHCO_3 のような代謝性アルカロージスであった。ダイアモックスが有効な事からも理解出来るように、局所の CO_2 の

増加は血流の増加に有意に作用することが分る。

問題とすべき重要な事柄は、これら動物実験の成績がそのまま病的な人間に適用しうるのか否かという点である。一般に内耳に血流減少が生ずると内耳局所には O_2 欠乏と CO_2 上昇が起る。この条件は内耳血管の拡張をもたらす筈である。そこに血管拡張剤を投与し、脳内他部の血流が増大すれば結果的には内耳の血流状態はいわゆる blood steal syndrome によってかえって減少するのではないかと推定される。逆に血管収縮剤を投与すれば脳内他部血管は収縮し、拡張している内耳への血液の圧入、即ち reverse steal syndrome が起って血行改善が期待されるかも知れない。このような内耳血流の病的状態における実験はまだその報告を見ない。

II. 内耳血流と内耳疾患

内耳動脈の閉塞による内耳機能低下は例えば腫瘍などでは充分に考えられるし、白血病等血液疾患における閉塞と思われる症例も散見される。然し殆どどの感音難聴症例がそうであるように他に特に指摘する程の疾患や異常がない症例でそれが内耳血流障害による内耳機能障害(めまい、耳鳴、難聴)であるとする根拠は極めて曖昧である。純粋に内耳血流量のみを増加せしめた時の病的内耳への影響を検討する目的で 5% CO_2 吸入療法⁴⁾を試みた。

その詳細は原著にゆずるが結論としてメニエル病11例中4例にめまいの誘発を認め、耳鳴に関しては消失4例、軽快7例、変調7、誘発4例、不変11例という結果であった。こうした成績は内耳の血流増加と内耳の諸症状が何らかの関連を有するものである事を示すものではあるが、例えば血流増加即治療効果といった簡単なものではないことを意味している。日常臨床において我々は患者に対して、その症状が内耳血流障害によるものであると説明することが少なくないが、その障害という言葉が意味するもの

は血流量の増加なのか減少なのか。又は血管壁の透過性の変化なのか全く分らないままである。

内耳血流の観点から内耳障害の場の可能性を極めて簡単に模式化してみたのが表二である。

内耳で臨床的にも意味のある障害をひき起こす可能性のある場として、血管条や vas spirale があり、内リンパ、外リンパを主とした内血液、内外有毛細胞、さらにラセン神経節に代表される蝸牛内ノイロンが挙げられる。そしてそれぞれの段階で血流量の増減、血管壁透過性、或いは言葉をかえると blood cochlear barrier の変化、組織呼吸、或いは細胞内代謝障害などが考えられる。又これらの病的状態の動的な観察のためには下段に示したような諸現象や観察方法が挙げられよう。これらを示標又は手段として薬物の影響を観察することは、内耳疾患の薬物療法の根拠をうるために極めて重要なことと考える。

表2: 内耳血流と内耳疾患

Ⅲ. 内耳液の代謝の動的観察

内耳聴覚機能を正常に維持するために内リンパ液が正常に保たれることが不可欠であり、又有毛細胞が正常な働りを営む為には外リンパ液を介しての代謝が完全でなければならない。血流の増減という primitive な現象はこうした内耳液の代謝のレベルで捉えられなければ真の意義はつかみ得ないと思える。

実験は内耳液に病的負荷を与えてそれが CM に及ぼす影響を観察することを目的とし、特に薬物の効果を観察する為、CM の変化が reversible であり、また再現性が高い負荷条件を求めて実験を行なった。これら一連の実験に関してはその詳細は原著⁵⁾⁶⁾にゆずることにして、結論から述べると、モルモット蝸牛の基底回転より differential electrode 法で記録された CM は、正円窓膜上におかれた NaCl 結晶（一辺 0.23mm の立方体）2 枚によって二峰性の変化を示した。この変化が起るメカニズムについては osmotic な影響と ionic な影響が考えられ、これらの影響は内耳液の代謝の activity によって影響を受けるものと考えた。

そこで、先ず 5 種類の交感神経作用薬を用いて、同様の実験を行ない control 群と比較検討してみた。

その結果を図 2 に示した。α-receptor stimulant として norepinephrine β-receptor stimulant は isoproterenol. α, β stimulant は epinephrine, α-receptor blockade は phenoxybensamine. β-receptor blockade は propranolol を採用したが、その結果、α-stimulant と β-blockade は類似した作用を示

し、β-stimulant と α-blockade が類似した作用を示した。このように α, β の stimulant と blockade がそれぞれ同じ方向の薬物同志で類似のパターンを示すことは、内耳液代謝に関して、α, β の両交感神経のレセプターが明らかに関与していることを意味する。そして β-stimulant である isoproterenol が NaCl 結晶を蝸牛窓膜上に投与することによって生ずる CM の変化を最も軽いものにする作用を有していることが分った。

菅³⁾はこの isoproterenol を投与し impedance plethysmography で蝸牛の血流状態を観察した結果、結論としてその内耳血流増加作用は心拍出量の増加に増づく passive なものとし、内耳に β-レセプターは存在しないのではないかと結論している。我々の前述の実験結果と矛盾する結論ではあるが、私は血流増加、即内耳液代謝改善と直結しては考えられないし、血流の増減のみで内耳疾患治療の根拠を得ようとするのは必ずしも正当でないと考えている。この事は第Ⅱ項でも述べたとおりである。血流量の増減がそのまま一次方程式的に内耳疾患の治療効果でないところに内耳疾患の薬物療法の興味ある問題点があると思える。

勿論ここに採用した実験方法がそのまま内耳液代謝の本態を示すものとするには尚距離があることにいうまでもない。しかしながら少くともその一端に触れたものであり、将来内耳の薬理学を研究するにあたっての一つの有力な手段であると考えている。

図2：経蝸牛窓 NaCl 投与による CM の変化に対する交感神経作用薬の効果。

IV. ま と め

めまい, 難聴, 耳鳴といった内耳の病的状態を薬物でもって治療しようということは, 内耳のデリケートな解剖を考えると, 矢張り一番正当な道であろうと思われる。しかしその薬物療法の正しい根拠をつかむことは極めて困難である。ある薬物が内耳疾患に対して確かに有効であるか否か決定するためには, 厳重な control のもとでの double blind test が不可欠である。しかし全ての薬物についてこのような double blind test を試みることは不可能である。そこで double blind test に供するに値する薬物であるか否か先ず動物実験によって screening する必要がある。本報告の中で, その screening の手段として impedance plethysmography を用いた内耳血流の観察と, CM を示標とし, ある一つの負荷を加えた条件下での実験方法の二つを述べたが, 種々の観点より, 単なる血流の増減よりも, 内耳の特異な生理学的特徴に基づいた実験方法がより確かな根拠を与えてくれるものと考えた。今後は更により詳細かつ複雑な実験方法が用いられるものと予想される。しかしその努力を払うことなしには内耳の薬物療法学の進歩は期待されないであろう。一見遠回りのような道でも何時何処で驚喜するような展望が開けるか分らない所に, この方面の研究の意味があるもの考える。我々は現時点において 100% 確実な治療薬を手中に持たないが, それ故にこそ本シンポジウムの価値があるともいえる。

文 献

- 1) Sokoloff, L.: The action of drugs on the cerebral circulation. Pharmacol. Review. 11: 1, 1959.
- 2) 森満保: Impedance plethysmography による内耳血液循環に関する研究. 耳鼻と臨床; 6: 437-454, 1960.
- 3) 菅 文朗: 内耳循環障害における血管拡張剤の選択. 一突発性難聴の治療指針として. Audio-logy Japan. 13: 154-163, 1970.
- 4) 河田政一, 森満保, 森園哲夫: 内耳疾患の炭酸ガス吸入療法. 耳鼻と臨床 9: 146-153, 1963.
- 5) 森満保, 松元一郎, 平島直子: 経蝸牛窓膜投与 NaCl の cochlear microphonics におよぼす影響について. 耳鼻と臨床 18: 324-332, 1972.
- 6) 森満保, 平島直子, 松元一郎: NaCl 蝸牛窓膜投与による cochlear microphonics の変化に対する交感神経作用薬の影響. 耳鼻と臨床 19: 20-30, 1973.